

AÑO 1958

Expediente núm.

240538



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por VEINTE años, en España

a favor de

PARKE, DAVIS & COMPANY, de nacionalidad
norteamericana domiciliado en Detroit, Michigan, Estados
Unidos de América.

por:

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE COMPUESTOS DE
"CICLOHEXILAMINA"

Nº 6414

Agente Sr. ELZABURU



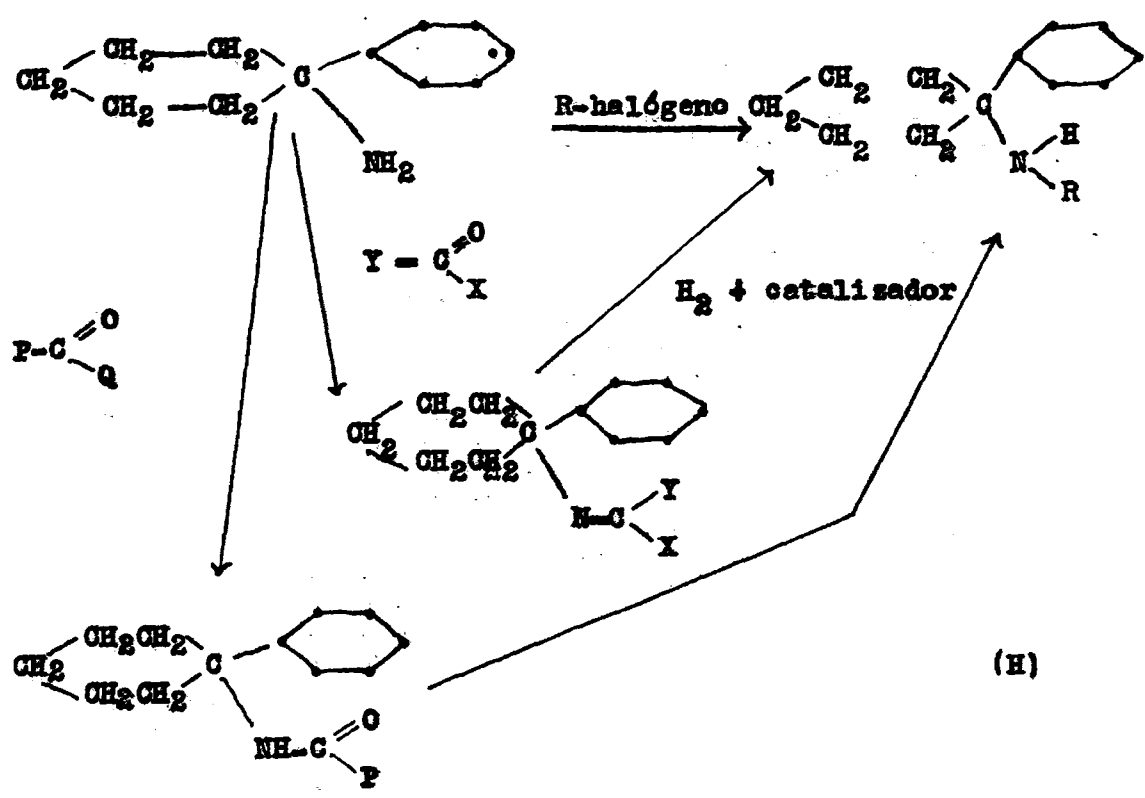
240536

de carbono, un radical alilo, o un radical alcoxilquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alcoxi y de 2 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo. Algunos ejemplos de las sales ácidas de adición de estas aminas son las sales con ácidos minerales tales como el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato y el fosfato sales con ácidos orgánicos tales como el succinato, el benzoato, el acetato, el p-toluensulfonato, el bencensulfonato; y sales con otros ácidos tales como el sulfamato.

De conformidad con la invención los productos de la anterior fórmula son producidos por la introducción del grupo R en el grupo amino de la l-fenilciclohexilamina. Esto puede hacerse ya sea directamente o en una forma escalonada. Para la introducción directa se hace reaccionar la l-fenilciclohexilamina con un compuesto de halogenuro alifático, R-halógeno. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente tal como el éter, el benceno, el tolueno, el etanol, el isopropanol, el acetonitrilo y otros semejantes. La reacción puede llevarse a cabo ya sea en presencia o en ausencia de una base inorgánica o amina terciaria tal como la piridina. Cuando se introduce el grupo R en una forma escalonada, se puede hacer reaccionar la l-fenilciclohexilamina con un aldehído o cetona y a continuación sujetar la mezcla de la base de Schiff resultante a una reducción o hacer reaccionar la l-fenilciclohexilamina con un agente acilador tal como un halogenuro de acilo, éster de acilo o anhídrido de acilo y a continuación se sujeta la l-fenilciclohexilamina N-acilada a una reducción. Estas transformaciones pueden ilustrarse como sigue:

240536

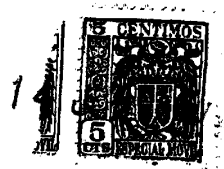
5
10
15
20
25
30



en donde R tiene el mismo significado anteriormente señalado. $\text{Y}-\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ representa una cetona o un aldehído que por reducción produce el grupo R, P es un grupo que tiene la misma estructura que el grupo R menos el átomo de carbono unido al átomo de nitrógeno y Q representa halógeno, alcoxi o un grupo $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{P}$. Cuando se utiliza el método de la base de Schiff, la reducción se lleva a cabo preferiblemente mediante el uso de hidrógeno y un catalizador de hidrogenación tal como el níquel Raney, el óxido de platino u otro semejante. El paso de reducción del método del N-acilo se lleva a cabo preferiblemente con hidruro doble de litio y aluminio bajo condiciones anhidras en un solvente tal como el éter, el tetrahidrofurano u otro semejante.

Quando se emplea el procedimiento anteriormente descrito, los productos se obtienen usualmente en la forma de las bases libres. Las sales de adición con ácidos pueden prepararse a par-

240536



tir de la base libre por reacción con el correspondiente ácido orgánico o inorgánico.

5 Las l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituídas de la invención y sus sales atóxicas de adición con ácidos poseen útiles propiedades medicinales. El término una "sal atóxica de adición con ácidos" de las l-fenilciclohexilaminas mono-N-substituídas, tal como aquí se utiliza, incluye cualquier sal de adición con ácidos que sustancialmente no sea más tóxica que un peso igual de la l-fenilciclohexilamina mono-N-substituída misma. Algunos ejemplos de tales sales son el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfamato, el acetato, el fosfato, el succinato, el tartrato, el p-toluensulfonato, el bencensulfonato y otras semejantes. Estas substancias, cuando se administran a un animal o a una persona viva producen un efecto similar al efecto depresor sobre el sistema nervioso central. Variando la cantidad de substancia administrada, pueden producirse diferentes grados de efecto depresor sobre el sistema nervioso central, que se manifiestan en efectos que varían desde la euforia hasta la depresión y una condición cataleptoide. Los productos son útiles en el tratamiento de la hiperexcitabilidad tanto en los animales como en los seres humanos. En el caso de los animales esto es de gran valor práctico ya que permite manejar, en cerrar y/o transportar animales que de otro modo serían difíciles de manejar sin peligro de dañar a personas y al animal mismo. Los productos pueden utilizarse para calmar a los humanos sobre-excitados. En el caso de la hiperexcitabilidad que se manifiesta en agresividad, esto es de gran valor práctico cuando el paciente debe ser encerrado, ya que hace posible hacerlo sin dañar ni al paciente ni a aquellos que tienen que tratar con él. Los productos de la invención son también útiles como anestésicos en la cirugía animal y humana porque pueden utilizarse para producir un estado cataleptoide

240536



de. Para este propósito pueden utilizarse ya sea solos o junto con otros agentes anestésicos, particularmente del tipo de ácido barbitúrico, pues aumentan el efecto del otro agente anestésico haciendo así posible utilizar cantidades mucho menores y consecuentemente reduciendo la posibilidad de efectos laterales indeseables tales como la depresión respiratoria.

La dosis de los productos, por supuesto, varía con el modo de administración, el sujeto que va a tratarse y el efecto deseado. Puede producirse una condición cataleptoide en los perros mediante la administración de 3 a 10 mg/kg oralmente o de 2 a 10 mg/kg intramuscularmente; en los gatos mediante la administración de 1 a 5 mg/kg oralmente; en los monos mediante la administración de 5 a 20 mg/kg intravenosamente; y en los humanos adultos mediante la administración de 0,1 a 1,5 mg/kg intramuscularmente y de 0,1 a 1,0 mg/kg intravenosamente. En los humanos puede obtenerse un efecto eufórico mediante la administración oral de 0,75 a 10 mg. Cuando se utilizan los productos para aumentar el efecto de los agentes anestésicos, la dosis oral para los humanos adultos es de entre 5 y 50 mg. En la cirugía canina, la dosis para este propósito es de 3 a 10 mg/kg mediante la ruta intramuscular. En los humanos, las dosis en incrementos de 0,5 a 1 mg hasta que se alcanza una dosis total de aproximadamente 1 mg/kg durante un periodo de 1 hora, producen un bloqueo relativamente completo de todos los tipos de entrada o percepción sensorial sin dañar significativamente la conciencia de los reflejos normales circulatorios y respiratorios de modo que la mayor parte de las operaciones pueden realizarse en cualquier parte del cuerpo o dentro de las cavidades abdominal o torácica. Los productos también pueden usarse para aliviar el dolor en el parto.

Los productos preferidos de la invención son 1-fenilciclohexiletilamina, 1-fenilciclohexil-beta-metoxietilamina, 1-fenilciclohexilisopropilamina, 1-fenilciclohexil-n-propilamina, 1-fe-



240536

nilciclohexil-gama-metoxipropilamina o sus sales no tóxicas de adición con ácidos.

Los productos pueden prepararse y administrarse en cualquiera de las formas farmacéuticas usuales, es decir, tabletas, cápsulas llenadas con líquido o secas, soluciones acuosas o no acuosas para administración oral o parenteral grageas, supositorios para administración rectal e inhalantes, jaleas y aspersiones para administración nasal.

La invención puede ilustrarse mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

Una mezcla consistente de 175 gramos de l-fenil-ciclohexilamina (preparada mediante la hidrólisis ácida de la N-formil-l-fenilciclohexilamina seguida por neutralización de la sal), 61,5 gramos de bromuro de n-propilo y 500 ml de benceno seco se agita y se pone a reflujo durante 24 horas. La mezcla de la reacción se enfría, se diluye con un volumen igual de éter y el bromhidrato de l-fenilciclohexilamina que precipita se elimina por filtración. El filtrado se evapora en un baño de vapor y el residuo se destila bajo presión reducida para obtener la l-fenil-ciclohexil-n-propilamina deseada en forma pura.

El clorhidrato de l-fenilciclohexil-propil-amina se prepara disolviendo la base libre en éter y tratando la solución resultante con un exceso de ácido clorhídrico isopropanólico. El clorhidrato que precipita se recoge y se purifica por recristalización en una mezcla de isopropanol y éter; p.f. 203-204° C.

Ejemplo 2

Una solución consistente de 88 gramos de l-fenilciclohexil-



240536

amina, 40 gramos de butiraldehido y 500 ml de etanol absoluto se hidrogena sobre 20 gramos de catalizador de níquel Raney a 105,5 kilogramos por centímetro cuadrado de hidrógeno gaseoso a 70° C hasta que la cantidad teórica de hidrógeno se ha absorbido. La mezcla se filtra para eliminar el catalizador, el etanol se destila en un baño de vapor, y el residuo se sujeta a destilación al vacío para obtener la 1-fenilciclohexil-n-butilamina deseada.

El clorhidrato de 1-fenilciclohexil-n-butilamina se prepara disolviendo la base libre en isopropanol y añadiendo un exceso de ácido clorhídrico isopropanólico. La sal se precipita mediante la adición de éter y se purifica mediante recristalización en mezcla de isopropanol y éter. El bromhidrato puede prepararse en la misma forma utilizando ácido bromhídrico alcohólico en lugar del ácido clorhídrico isopropanólico utilizado en la preparación del clorhidrato.

El p-toluensulfonato de 1-fenilciclohexil-n-butilamina puede prepararse disolviendo la base libre en isopropanol y añadiendo una solución isopropanólica que contenga un exceso de ácido p-toluensulfónico, La sal se precipita mediante la adición de éter y se purifica mediante recristalización en mezcla de metanol y éter.

Utilizando acetaldehido en lugar del butiraldehido en el procedimiento anterior, se obtiene la 1-fenilciclohexiletilamina.

Ejemplo 3

Una solución que contiene 88 gramos de 1-fenilciclohexilamina y 30 gramos de acetona en 200 ml de etanol absoluto se hidrogena sobre 0,5 gramos de catalizador de óxido de platino bajo una presión inicial de hidrógeno de 4,22 kilogramos por centímetro cuadrado. Después de que la cantidad teórica de hidrógeno se ha absorbido, la solución se filtra para eliminar el catalizador y el fil-



14 J
240536

trado se evapora en un baño de vapor para eliminar el etanol. La destilación del residuo bajo la presión reducida produce la 1-fenilciclohexilisopropilamina deseada; p.e. 99-100° C. a 0,9 mm.

5 El clorhidrato de 1-fenilciclohexilisopropilamina puede prepararse disolviendo la base libre en isopropanol y añadiendo un exceso de ácido clorhídrico gaseoso y seco. La sal se precipita mediante la adición de éter y se purifica por recristalización en mezcla de isopropanol y éter.

10 Ejemplo 4

15 Se tratan 17,5 gramos de 1-fenilciclohexilamina en 30 ml de ácido acético, con 10,2 gramos de anhídrido acético y la mezcla se calienta en un baño de vapor durante una hora. La mezcla de la reacción se vierte en 100 ml de agua y la N-(fenilciclohexil)-acetamida se extrae con cloroformo. La solución se lava con agua, se
20 seca y el cloroformo se evapora; p.f. 145° C. Se añaden 10,8 gramos de N-(1-fenilciclohexil)acetamida en 500 ml de éter gota a gota a 3 gramos de hidruro de litio-aluminio en 200 ml de éter. La mezcla de la reacción se agita durante 1 hora y a continuación se descompone mediante la adición de agua seguida por solución de hidróxido de sodio al 20% y a continuación por más agua. La mezcla de la reacción se filtra, la capa etérea se elimina y se seca. Si se desea, la capa etérea puede ser evaporada para obtener la base
25 libre de 1-fenilciclohexiletilamina o alternativamente, la capa etérea puede ser tratada con un exceso de ácido clorhídrico isopropanólico para obtener la sal de ácido clorhídrico de 1-fenilciclohexiletilamina. La sal de ácido clorhídrico precipitada se recoge y se purifica mediante recristalización en mezcla de isopropanol y éter; p.f. 236-237° C.

30 El bromhidrato de 1-fenilciclohexiletilamina puede prepararse



240536

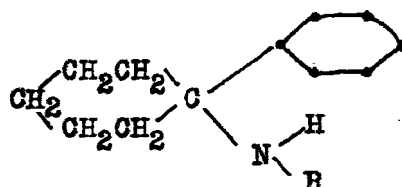
se tratando la solución etérea de la base libre con un exceso de ácido bromhídrico seco. La sal precipitada se recoge y se purifica mediante reocrystalización en mezcla de isopropanol y éter.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América el 19 de Septiembre de 1957, bajo el número 684.849, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1ª. - Procedimiento para la producción de compuestos de ciclohexilamina, caracterizado porque se introduce el grupo alifático R en el grupo amino de l-fenilciclohexilamina, produciéndose así un compuesto de l-fenilciclohexilamina mono-substituído de la fórmula:



y, si se desea, se hace después reaccionar el compuesto de l-fenilciclohexilamina mono-substituído con un ácido para producir su correspondiente sal de adición con ácidos; donde R es un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alilo o un radical alcoxilquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono en el grupo alcoxi y de 2 a 3 átomos de carbono en el grupo alquilo.

2ª. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual



1958

240536

el grupo R se introduce haciendo reaccionar la l-fenilciclohexil-
amina con un compuesto de halogenuro alifático, R-halógeno.

3ª. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual
la l-fenilciclohexilamina se hace reaccionar con un aldehido o
5 cetona y la mezola se sujeta a reducción.

4ª. - Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual
la l-fenilciclohexilamina se hace reaccionar con un agente aci-
lador y la l-fenilciclohexilamina N-acilada se sujeta a reducción.

5ª. - Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2, 3 y 4,
10 en el cual R es un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de
carbono, preferiblemente un grupo etilo, y la l-fenilciclohexil-
alquilamina así obtenida se trata con un ácido mineral, preferi-
blemente ácido clorhídrico, para producir su correspondiente sal
de adición con ácidos minerales.

6ª. - Procedimiento para la producción de compuestos de ci-
15 clohexilamina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con
los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina por
20 una sola de sus caras.

Madrid, 14 JUN. 1958

P. A.

Alberto de Eizabara
Por Poder.